<総説>

糖尿病用薬剤 — 必要な薬剤と不要な薬剤

浜 六郎

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

〒 543-0002 大阪市天王寺区上汐 5-1-20 702

電話 : 06-6771-6314、FAX : 06-6771-6347 E-mail : gec00724@nifty.com

キーワード : 糖尿病、インスリン、血糖降下剤、エンドポイント、総死亡

Essential and unnecessary medicines for diabetes

Hama, Rokuro

Non Profit-Organization Japan Institute of Pharmacovigilance
(Med Check)

#702, 5-1-20 Ueshio, Tennoji-ku, Osaka 543-0002, Japan

Summary

Diabetes is a disease with insufficient effects of insulin which acts on more than 100 kinds of genes and essential for metabolism of nutrients including carbohydrates, protein and lipids and for normal function of each cell in the body. Generally believed endpoint “control blood glucose level normal” is misleading. True endpoint is to live long by relieving the deficiency of insulin effects for nutrients to be appropriately utilized to maintain normal function of the body and to reduce complications. The outcome of clinical trials must be all-cause mortality because cause-specific mortality or incidence of diseases may miss the adverse effects especially on cancer incidence leading to shortening of overall survival.

Insulin but not insulin analog is the only recommended medicine for diabetes to

be used if appropriate energy of carbohydrate restriction diet, moderate exercise and sufficient sleep without sleeping pills were ineffective.

Sulfonyl urea (SU) increases insulin secretion by closing K_{ATP} channels in pancreatic β cells but induces secondary failure without proof of prolongation of life. Biguanide is an inhibitor of mitochondrial chain complex I (a mitochondrial poison) and open K_{ATP} channels leading to reduction of insulin secretion (opposite to SU) and recover the sensitivity to insulin. It may be beneficial for only those with 30 or more of BMI. The incretin-related agents (DPP-4 inhibitor and GLP-1 analogue) show carcinogenicity in both animal toxicity studies and clinical trials. The long term prognosis of incretin-related agents and SGLT-2 inhibitors are not proved because of the serious methodological failures.

Key words: diabetes, insulin, hypoglycemic agents, endpoint, all-cause mortality

1. はじめに

糖尿病の治療に「必要な薬剤」あるいは「不要な薬剤」を評価するためには、糖尿病という疾患の性質についての理解が不可欠である。そこでまず、インスリンの作用、作用部位、作用様式について振り返り、次に、糖尿病の治療目標について考察したうえで、個々の薬剤の評価を行うこととする。

2. インスリンの作用と作用部位、作用様式

インスリンの作用と作用部位を、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics¹⁾ より要約する。

インスリン受容体は、実質上、すべての細胞に存在する。インスリンは、栄養素(糖、脂質、アミノ酸)に対し同化作用および異化阻害作用を有している。同化作用とは、栄養素の取り込み (uptake)、利用 (use)、貯蔵 (storage) することを指し、異化作用とは、同化作用の逆の作用である。細胞レベルでは、a) 基質 (substrate) やイオンの細胞内への輸送を促進し、b) 細胞内の構造物間でたんぱく質の移動を促進する。このことにより、特異的酵素作用を制御し、遺伝子転写や mRNA の翻訳をコントロールする。これらを介して、細胞を増殖 / 分化させる。

インスリンの作用に要する時間は様々であり、リン酸化や脱リン酸化の促進作用は秒～分単位であるが、たんぱく質合成や遺伝子転写には、分～時間単位で作用し、細胞

の増殖には、日単位を要する。

3. 糖尿病とは

糖尿病とは、細胞代謝のコントロールに必須のインスリン作用の不足（量不足／感受性低下）で生じる疾病である。この点、日本糖尿病学会、糖尿病診療ガイドラインの「糖尿病はインスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とする代謝疾患群である」との定義は適切である^{2,3)}。したがって、真の糖尿病治療の目標とは、「インスリン作用の不足を軽減し、栄養素が適切に利用され、体全体の各細胞が正常な機能を営むよう、代謝を回復させ、合併症を減らし、寿命を延長させること」である⁴⁾。

4. 薬剤の評価に重要な代理エンドポイントと真のエンドポイント

血糖降下剤の長期臨床試験においては、「血糖値の正常化」が、糖尿病治療の代理エンドポイントとして重視され、しばしば使用されている⁵⁾。しかしながら、1960年代には、総死亡をエンドポイントとすることが、当然のこととして受け取られていた。たとえば、最初の血糖降下剤であるトルブタミド（SU剤）やフェンホルミン（ビグアナイド剤）の長期臨床試験では、血糖値を低下させることで、心血管疾患死亡だけでなく、総死亡を減らすことができるのではないかと期待されて、試験が開始された^{6,7)}。しかし、結果はトルブタミド群の心血管疾患死亡はプラセボ群の2.5倍で統計学的に有意、総死亡率は統計学的には有意でないものの1.5倍生じていたために途中で中断された。フェンホルミンはプラセボ群＋インスリン群の合計群よりも死亡率が高くなり、さらに短期間で試験は中断された⁶⁾。全死亡は2倍、心血管死亡3倍（プラセボ群に対しては4.5倍）で、いずれも統計学的に有意であった。

代理エンドポイントでは、真の目標である「寿命延長」につながらないことは、その後の臨床試験でも認められ、大規模な ACCORD 試験⁸⁾で決定的となった⁹⁾。ACCORD 試験では、治療前の HbA1c が平均 8.3% の 2 型糖尿病患者を対象に HbA1c が 7% 台を目標にして平均 7.5% を達成した通常治療群 5109 人と、HbA1c 6% 未満を目標とし平均 6.4% となった厳格治療群 5119 人を平均 3.5 年間追跡して心血管疾患や死亡率を比較した。非致死性の心筋梗塞のハザード比（HR）は 0.76 で有意に減少したが、心血管死亡は HR1.35（35% 増）、総死亡は 1.22（22% 増）でいずれも有意であった⁸⁾。

したがって、ACCORD 試験⁸⁾を含めこれらの試験結果⁶⁾は、糖尿病治療の長期目

Table 1 Strength of endpoints

A. Total mortality (or overall survival)

Comment: the most important, the most easily defined and the least subject to investigator bias.

B-1. Cause-specific mortality

Comment: more subjective than total mortality, more subject to investigator bias in its determination. It may also miss important effects of therapy that actually shorten overall survival.

B-2 Cause-specific morbidity (or in combination with B-1) (*a)

Comment: almost same as above (B-1)

C. Carefully assessed quality of life (*b).

D. Indirect surrogates

- 1) Disease-free survival
- 2) Progression-free survival
- 3) Tumour response rate
- 4) Scales and other measures (*a).

Source: ISDB manual (ref. 9) which is the modified one from a hierarchy from the US NCI web site (https://www.cancer.gov/publications/pdq/levels-evidence/treatment#section/_43) (ref.8)

*a: Added by the manual's editors, to make more applicable to other diseases and interventions.

*b: If "carefully assessed quality of life" is combined with overall survival, the combined endpoint could be classified as A-2.

標が「血糖値を正常に近づけることではない」ことを明瞭に示している。

治療効果の判定には、試験デザインからみたエビデンスレベルと、エンドポイント（治療目標）からみた証拠力の強さがある^{10, 11)}。前者は Evidence based medicine の普及でよく知られるようになってきたが、後者を重視した議論はあまり見かけないので、Table 1 に示す。

Table 1 は、もともと抗癌剤の臨床試験などの経験を経て作成されたもの¹⁰⁾であるが、前述のような、血糖降下剤の長期臨床試験や、コレステロール低下剤、その他、慢性疾患の長期効果の判定には必須である¹¹⁾。血糖降下剤の長期効果を、血糖値で判定した場合はもちろん、心血管疾患罹患率や心血管疾患死亡率だけで判定した場合でも、癌による罹患や死亡、あるいは感染症の罹患や死亡を見逃し、結果的に総死亡率の増加を見逃す危険性があるため、不適切である。特に、糖尿病者の悪性腫瘍罹患率は一般人口の2～3割増であることが指摘されている¹²⁾。したがって、各論として展開する各種作用機序の血糖降下剤の必要/不要の判定には、総死亡（または全生存）を用いることとする^{4, 8-10)}。

Sulfonylurea (SU) bind to the SUR, closing the K⁺ channel which open the Ca²⁺ channel and induce insulin secretion. Metformin as well as diazoxide are the mitochondrial toxins which inhibit respiratory chain complex I, reducing ATP production leading to reduced insulin secretion, just opposite to the action of SU.

Figure 1 Mechanism of action on pancreatic β cell: Sulfonylureas, metformin and incretins
Modified from the figure in Goodman & Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 12thed

5. 主な血糖降下剤の作用機序

図に、スルホニルウレア剤 (SU 剤)、SU 剤類似剤 (グリニド剤)、メトホルミン、インクレチン製剤の作用機序を、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics¹⁾ の説明にメトホルミンの作用機序を加えて示す。以下グリニド剤については、断りのない限り SU 剤と同様に扱う (α グルコシダーゼ阻害剤、グリタゾン剤、SGLT-2 阻害剤については、個別の項目参照)。

1) 血中グルコース濃度上昇に伴うインスリン分泌の機序

血中のグルコース濃度が上昇すると、グルコースは膵 β 細胞のグルコーストランスポート (GLUT) により細胞内に取り込まれ、ミトコンドリアで ATP が産生される。ATP 濃度が上昇すると、ATP 感受性 K⁺ (K_{ATP}) チャンネルが閉じる。K_{ATP} チャンネルが閉じ、膵 β 細胞内の K⁺ 濃度が低下すると、細胞膜の脱分極が生じ、これが電位依存性 Ca チャンネルを開き、Ca⁺⁺ が細胞内に流入し、 β 細胞内のインスリン分泌顆粒に作用し、貯蔵しているインスリンを β 細胞外に放出させる。これがグルコースによる

インスリン分泌の機序である¹⁾。(Figure 1)

2) SU 剤 (グリニド剤を含む)

SU 剤 (グリニド剤を含む、以下同様) は、スルホニルウレア受容体 (SUR1) に結合し、 K_{ATP} チャンネルを阻害 (閉鎖) するため、膵 β 細胞内の K^+ 濃度が低下し、細胞膜の脱分極を生じる。以下はグルコースが β 細胞内に取り込まれたときと同様な反応を引き起こし、最終的にはインスリンが分泌される¹⁾。したがって、SU 剤はグルコースが存在しなくとも、インスリンを分泌させる。(Figure 1)

3) メトホルミンおよびジアゾキサイド

メトホルミン以外の血糖降下剤の作用機序は、各種薬理学書、糖尿病の解説書で、おおむね正確に記載されている。しかしながら、メトホルミンの作用機序を正確に記述している薬理学書、糖尿病の解説はまれである^{1,3)}。筆者らが編集発行する医薬品情報誌「薬のチェックは命のチェック」の糖尿病の特集で、メトホルミン (商品名メトグルコ) の評価を行った際に、次のことが明らかとなった¹³⁾。

ビグアナイド剤の基本的薬理作用は、ミトコンドリアの呼吸鎖 Complex I を阻害することである¹⁴⁾。このことは、メトグルコの審査報告書¹⁵⁾ や申請資料概要¹⁶⁾ にも記載されている確かな事実である。この機序は、インスリノーマによる低血糖の治療に用いられるジアゾキサイドと同様であり¹⁴⁾、呼吸鎖 Complex I を阻害する結果、ミトコンドリアによる ATP の産生が低下する。そのために、SU 剤とは逆に、 K_{ATP} チャンネルが開き、膵 β 細胞内の K^+ 濃度が上昇し、細胞膜の分極が生じ、そのために電位依存性 Ca チャンネルを閉じ、 Ca^{++} の細胞内流入を阻害する。その結果、 β 細胞内のインスリン分泌顆粒に貯蔵しているインスリンの β 細胞外への放出を抑制する。(Figure 1)

メトホルミンが過剰に作用すると膵 β 細胞を破壊する¹⁴⁾。つまりメトホルミンは、ミトコンドリア毒である。正常動物を用いた実験では、メトホルミンは用量依存性に血糖値を上昇させる (メトグルコ申請資料概要、毒性)¹⁶⁾。また、ジアゾキサイドでも、メトホルミン同様、逆説的な血糖値改善 (低下) 作用が報告されている¹⁴⁾。そして、一般的に指摘されているビグアナイド剤の作用機序である AMP キナーゼの活性化^{1,2)} も、ミトコンドリア呼吸鎖 Complex I の阻害を介したもの (細胞内 ATP が低下し AMP が増加) であると判明している¹⁴⁾。

4) インクレチン関連薬剤

インクレチンと総称される消化管ホルモンの代表はGLP-1（グルカゴン様ペプチド-1：glucagon-like peptide-1）である。GLP-1が作用するGLP-1受容体は、膵臓β細胞の他、末梢および中枢神経系や心、血管系、腎、肺、そして消化管粘膜の細胞にも存在する。GLP-1がGLP-1受容体に結合すると細胞内のcAMPを上昇させて、イオンチャネルの活性に変化をもたらす。膵β細胞でもcAMPが上昇するとインスリンの合成が促進し、インスリンの細胞外への分泌が増加する¹⁾ (Figure 1)。

生体内のGLP-1はGLP-1分解酵素DPP-4（dipeptidyl peptidase-4）により速やかに（1～2分で）不活性化されるため、半減期が極めて短い。そこで、生体内GLP-1を長時間作用させる目的で生まれたのが、DPP-4阻害剤である。一方、DPP-4で不活化されにくく半減期の長いGLP-1様作用を有する製剤が、GLP-1作動剤である。DPP-4阻害剤とGLP-1作動剤を総称し、インクレチン関連薬剤という。

5. 主な血糖降下剤の臨床試験結果

1) インスリン

インスリンの1型糖尿病に対する救命効果は、臨床試験を待つまでもない。しかしながら、ジョスリンクリニックの創始者Elliot Joslinは、炭水化物を1日10 gに制限した低炭水化物食で、インスリンが糖尿病治療に導入される前から1型糖尿病の治療に成功していたとされている¹⁷⁾。

2型糖尿病に対して、1日複数回注射による強化療法（MIT）でHbA1cを平均7%に維持した場合には1日1～2回の通常の療法（CIT）で平均9%が続いた場合よりも微小血管障害や神経伝達速度障害を有意に改善したとの結果はある¹⁸⁾。しかしながら、2型糖尿病に対する延命効果は、プラセボを対照としたランダム化比較試験（RCT）では示されていない³⁻⁷⁾。

発癌リスクの増加は、ヒトインスリンでも認められている¹⁹⁾。インスリンアナログ、特にインスリン・グラルギンは、そのヒトインスリンと比較して、複数の疫学調査において、有意な発癌リスクの増加が認められている²⁰⁻²³⁾。人の膵臓から必要に応じて分泌されるインスリンと異なり、注射されたインスリンは、不要時にも血中に存在している場合が多い。そのために、癌細胞が存在する場合、余分のインスリンは、その増殖を促進し、臨床的な癌として顕在化しやすいと考えられる。これはインスリンの作用機序（細胞を増殖作用、第2項参照）から容易に推察され、実際に、以前に固形

癌が存在している場合には、危険度（ハザード比）は約4倍で有意であった¹⁹⁾。さらに、インスリン・グラルギンは、インスリン様成長因子（IGF-1）受容体（IGF-IR）に対する親和性がヒトインスリンの6倍もあるために、より発癌の危険があると考えられている²³⁾。

2) SU 剤（グリニド剤を含む）

SU 剤は、二次不全（secondary failure）のため基本的に、糖尿病が悪化する。ガチフロキサシン（フルオロキノロン剤、眼科用剤以外は販売中止）は、SU 剤と同様の機序で、非糖尿病患者に使用して短期使用後には低血糖をきたし、長期使用後には高血糖を誘発する²⁴⁾。糖尿病患者に SU 剤を用いた場合には、初期には血糖値が低下しても、長期使用後には、高血糖をきたし二次無効となる。試験開始時に空腹時血糖値が 180 mg/dL を超えていたヒトでは、6 年間で 61%が二次無効となったことが報告されている²⁵⁾。トルブタミドでは、心血管死が有意に増加し、総死亡も増加傾向があった^{6,7)}（先述）。この UGDP の長期試験のデータを覆す RCT は未だ報告されていない。

3) メトホルミン

(1) メトホルミン単独、(2) SU 剤 A 単独、(3) SU 剤 B 単独、(4) インスリン、(5) 対照群（食事療法）のみの5群を、肥満者（平均 BMI 31.4）と非肥満者（ただし非肥満者にはメトホルミンの割り付けはなし）の合計9群で比較した長期試験が UKPDS34 として公表されている²⁶⁾。肥満者では、有用かもしれないとの結果が得られた。しかし、対照群の肥満者では、空腹時血糖値が 270 mg/dL までは食事療法のままで継続されており、半数が空腹時血糖 200 mg/dL を超えていたという、非倫理的ともいえる設定のもとでの結果であることを考慮する必要がある¹³⁾。そして、メトホルミンが合併症を改善した肥満者でも、SU 剤とメトホルミンの併用（SU 剤が無効になりメトホルミンが追加されたヒト）は SU 剤単独群よりも死亡率が増加した。日本人で BMI が 30 以上の方は、成人人口の 3%に過ぎず、どの程度の糖尿病患者に有用か不明であるが、少なくとも、BMI が 30 未満なら使用すべきでなく、SU 剤との併用は禁忌と考えておくべきである。

4) α - グルコシダーゼ阻害剤

α - グルコシダーゼ阻害剤は糖質の吸収を遅らせるが、長期試験は未実施であり、

長期効果は確認されていない³⁾。

5) ピオグリタゾン

ピオグリタゾン（商品名アクトス）は、グリタゾン剤と総称される物質の一つであり、その作用機序から PPAR- γ 作動剤とも呼ばれる。先発製品のトログリタゾンは重篤な肝障害のために、使用中止となった²⁷⁾。PPAR とは、細胞の核内にある受容体の一種で、脂肪酸の酸化などに関係する酵素を調整している重要物質で、サブタイプとして、 α 、 β/δ 、 γ がある²⁸⁾。ピオグリタゾンが作用する PPAR- γ は主に脂肪細胞の分化を調整するが、その受容体はあらゆる細胞の核内にあり、PPAR- γ 作動剤は、細胞機能を低下しやすい。炎症に関係する免疫細胞の活性や、炎症にかかわる様々な物質を抑制するように作用するため、免疫機能は全体として抑制される。ピオグリタゾンはこの作用が強く、膀胱癌、前立腺癌、膵臓癌などの増加につながっていると考えられる^{28, 29)}。

筆者は、発売後間もない 2000 年 4 月にピオグリタゾンを分析し、使用すべきでない、と結論した^{27, 30)}。その理由は、ラットの血糖低下作用はヒト用量相当量（3 mg/kg）であるが、それとほぼ同量（3.6 mg/kg）の 1 年間投与で心肥大や脂肪細胞の肥大・過形成、骨の異常（骨端線閉鎖、骨量減少）を認め、その 4～5 倍以上で、心筋壊死や肺出血（心不全が悪化した症状）が現れ、4 か月間中止しても病変は不可逆的であった。骨の異常：骨芽細胞と脂肪細胞は中胚葉の同じ前駆細胞から分化しているため、グリタゾン剤が脂肪細胞を刺激すると、骨芽細胞の消費につながる。臨床的にも、ピオグリタゾンを用いた高齢者の骨密度低下の報告があり、大規模な疫学調査で骨折が有意に増加することが報告された³¹⁾。膀胱癌は、動物実験、市販後臨床試験（PROActive）³²⁾でも有意に多発しており³³⁾、その後の各種疫学調査でも有意であったため、ドイツとフランスでは 2011 年に相次いで中止、回収の措置が取られた³³⁾。2014 年に公表されたメタ解析の結果、明瞭な用量 - 反応関係が認められている^{29, 34)}（Figure 2）。膀胱癌との関連は否定的と報告したカイザー最終報告³⁵⁾では、方法上問題があったが、膵臓癌や前立腺癌とピオグリタゾンとの関連は有意であった^{29, 35)}。

PROActive 試験³²⁾では、主エンドポイント（死亡、心筋梗塞、脳卒中）は有意の差はなく、バイパス術や足切断、心不全を加えたイベントはピオグリタゾンの方が多い傾向が認められた³³⁾。

Note that the dose dependent increase of bladder cancer risk was observed and even at the lowest dose, the point odds ratio was more than 1.0 [from ref. 26,30]

Figure 2 Risk of bladder cancer from pioglitazone use

6) インクレチン関連薬剤 (GLP-1 作動剤と DPP-4 の阻害剤)

インクレチン関連薬剤 (GLP-1 作動剤と、GLP-1 分解酵素である DPP-4 の阻害剤) については、いずれも細胞増殖作用があるため、動物実験でも、臨床試験でも発癌性を認め、長期予後改善効果は証明されていない^{4, 36)}。

Table 2 に、インクレチン関連薬剤に関する長期 RCT のこれまでの結果をまとめて示した^{4, 36)}。

ここで、表中の用語について若干解説しておきたい。

Primary hypothesis (主要仮説) は、プロトコル上、証明しようとした最重要仮説である。Secondary hypothesis (二次仮説) は、主要仮説が証明されるか、証明されなかった場合に、次に証明しようとする仮説を意味する。「非劣性」が証明された場合の「優越性」、「優越性」が証明されなかった場合の「非劣性」が、二次仮説である。

Superiority (優越性) は、試験物質が対照よりも優れていることを仮説とし、これを証明しようとするものである。優越性の証明のためには、対照群と比較して、主要

Table 2 Hypothesis tested and the results of pivotal RCTs of incretin related agents

group	generic name	Trial name	Publication	Hypothesis and results *a			
				Primary	Results	Secondary	Results
DPP-4 inhibitors	saxagliptin	SAVOR-TIMI53	Oct. 2013	superiority	No	non-inferiority	Yes
	alogliptin	EXAMINE	Oct 2013	non-inferiority	Yes		
	sitagliptin	TECOS	July 2015	non-inferiority	Yes	superiority	No
GLP-1 agonists	lixisenatide	ELIXA	Oct 2015	non-inferiority	Yes	superiority	No
	liraglutide	LEADER	June 2016	non-inferiority	Yes	*b	

*a: No: hypothesis was not proven Yes: hypothesis was proved

*b: Protocol of the LEADER (RCT of liraglutide) did not state that it is conducted as a superiority study at all.

アウトカムの危険度（ハザード比やオッズ比、リスク比など）の95%信頼区間の上限が1.0を下回る（有意に優越する）ことを要する。

Non-inferiority（非劣性）はもともと、試験物質が、先発の同効薬剤と比較して、劣っていないことを仮説とし、その証明をもって、同等であることの代用とする方法である。しかし、血糖降下剤では、プラセボよりも劣らないことを示すために用いられた。危険度の95%信頼区間上限が、あらかじめ設定した危険度の許容限界値（例えば1.3など）を下回れば「対照よりも劣ることはない」と解釈して、危険は許容限度内と考えるのである。

なお、LEADER試験³⁷⁾ではプロトコル上、ハザード比（HR）の95%信頼区間（95% CI）の上限値が1.3を下回ることを条件とする非劣性試験として設定され、優越性の解析は、二次解析として実施することも書かれていなかった。

この中で唯一、プラセボに対する優越性が証明されたとするGLP-1作動剤リラグルチドの長期試験（LEADER試験³⁷⁾では、心血管イベントなど複合アウトカムを改善したと報告された。しかしながら、この試験結果を厳密に検討したところ、血糖値（HbA1c）の低下や嘔気・嘔吐・食欲不振に伴う体重減少などから、遮蔽は容易に破れていることが推察された^{4, 36)}。しかも、それに伴うであろう様々な矛盾するデータが認められた。たとえば、中断に至った非重篤有害事象が約3倍多いリラグルチド群に、重篤有害事象が少なかった。全体ではBMIが30超の人で成績がよかったのに、BMI 30超の人は少ないと推察されるアジア地域での成績が極めて良好であった。

また、急性心不全で入院歴のある患者（糖尿病合併例と非合併例あり）にリラグルチドを用いたFIGHT試験³⁸⁾では、糖尿病合併例において心不全による救急受診と入

院もしくは死亡が有意に増加し、LEADER 試験と全く逆の結果であった。この矛盾の原因は、LEADER 試験の遮蔽不全以外考えられない³⁹⁾。

発癌性については、各薬剤の発癌性試験で甲状腺 C 細胞癌の発生率が有意に増加している。ヒトでは、LEADER 試験において、膵臓癌がオッズ比 2.6 ($p = 0.059$) で有意に近かった⁴⁾。また、あらゆる部位の癌について、リラグルチドやエキセナチドの承認前臨床試験と、LEADER 試験を併合した場合、オッズ比は 1.18 (95% CI: 1.01-1.39, $p = 0.048$)、エキセナチドの臨床試験のみの結果ではオッズ比 5.06 (95% CI: 2.01-12.73, $p = 0.0001$) であった⁴⁾。

デュラグルチドの臨床試験におけるデュラグルチド群の悪性腫瘍罹患率をメタ解析した結果、2388 / 10 万人年 (95%信頼区間: 1326-3751, $I_2=27.4\%$) であった。この罹患率は、デュラグルチドの試験対象者と同年齢の糖尿病患者の悪性腫瘍罹患率 (870/10 万人年) の 2.7 倍であり、95%信頼区間の下限 (1326/10 万人年) は 870/10 万人年を大幅に超えていた⁴⁰⁾。

インクレチン製剤の作用機序をはじめ動物実験、臨床試験、疫学的検討結果を総合すれば、インクレチン製剤の発癌性は明瞭である。

7) SGLT-2 阻害剤

SGLT は、ヒト Na^+ /グルコース共輸送担体 (Sodium glucose cotransporter) の略号で、ナトリウムの濃度勾配を駆動力として、グルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターである。ヒトにおいて、SGLT1 と SGLT2 の機能が明らかになっている。SGLT2 は、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収の他、精巣や脳動脈、小脳、大脳、甲状腺、肝臓でも検出されている。SGLT1 は、消化管や肝・胆細胞、肺 (II 型細胞、クララ細胞)、気管支、心、脳、脊髄、精巣、前立腺、脾臓、子宮、膵臓など、ほとんどあらゆる臓器の細胞で検出され重要な役割を担っている⁴¹⁾。

SGLT-2 阻害剤による害は、動物実験、臨床試験であきらかであった。動物実験 (毒性試験) では、消化管 SGLT-1 阻害に伴う症状として、下痢や嘔吐、軟便、無便、消化管穿孔などを認め、脳 SGLT-2 阻害による症状として、失調歩行、呼吸促迫、低体温など中枢視神経症状を認めている。さらには、腎尿細管 SGLT-2 阻害により、腎盂 / 尿管 / 膀胱の拡張、膀胱炎 / 腎盂炎を認めている。骨格系 SGLT-1 阻害では、カルシウム代謝異常と過骨症等骨格系異常、その他、ケトアシドーシスなど代謝異常、副腎褐色細胞腫増加、動脈や腎その他各種臓器へのカルシウムの沈着が用量依存性

に増加している。無毒性量は、ヒト臨床用量よりも低い例が多く、決定不能であった。癌原性試験では、死亡しない用量が決定できていない。市販後臨床的に問題とされる害は、(1) 重症低血糖、(2) ケトアシドーシス、(3) 尿量増加に伴う脱水・脳梗塞、(4) SJS 等重症薬疹、(5) 尿路感染症・性器感染症、(6) 発癌性などであるが、これらは、すべて、販売前の動物実験や臨床試験で認められていた³⁶⁾。

臨床試験においても発癌性が認められている。ダパグリフロジンでは、承認前の RCT で、対照群に比較して全部位の癌が有意に多かった (4/3403 対 25/5936, OR 3.59, $p = 0.011$)。特に乳癌 (2 対 12 例) と膀胱癌 (0 対 5 例) で多く、イブラグリフロジン、ルセオグリフロジン、カナグリフロジンでも多い傾向があった (OR 1.1 ~ 5.4)⁴¹⁾。

2015 年 9 月に公表されたエンパグリフロジンの臨床試験 (EMPA-REG OUTCOME 試験)⁴²⁾ で、死亡率を有意に改善したと報告された。この試験を検討した結果⁴³⁾、6 か月まで、18 か月前後、42 か月以降で、プラセボ群のイベント発生率が不自然に増加し、エンパグリフロジン群では不自然に増加が鈍っていた。SGLT-2 阻害剤の利尿、血糖値低下、体重減少などの作用から、割付の推測は容易であり、遮蔽不全による影響と考えられ、その疑いが完全に否定されない限り、この試験結果は信頼できないと考えられた⁴³⁾。

まとめと結論

糖尿病は、細胞機能に必須のインスリンの作用不足 (量不足 / 感受性低下) で生じる。糖尿病患者の悪性腫瘍罹患率は一般人口の 2 ~ 3 割増である。心血管疾患だけをみては、悪性腫瘍増加を見逃す恐れがある。したがって、糖尿病用剤は寿命延長 (総死亡減少) の達成が必要である。

推奨できる薬剤は、唯一、ヒトインスリン (インスリンアナログ製剤を除く) である。ただし、それも、糖質制限食など適切な食事と、適度な運動、睡眠剤に頼らない睡眠と休養を十分にとり、それでも血糖値が高くなる場合にのみ必要である。

他の血糖降下剤は、SU 剤、グリタゾン剤、インクレチン関連薬剤、SGLT-2 阻害剤を含めて不要な薬剤である。メトホルミンは、BMI が 30 超でインスリン過剰分泌者には有用であるかもしれないが、確かなものではない。

参考文献

1. Brunton LL *et al.* Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of

- Therapeutics 12th ed McGraw-Hill Companies, Inc., 2011.
2. 日本糖尿病学会編、糖尿病専門医研修ガイドブック、日本糖尿病学会専門医取得のための研修必携ガイド」改訂第4版、診断と治療社、2009.
 3. 日本糖尿病学会、糖尿病治療の目標と指針、糖尿病診療ガイドライン、南江堂、2016.
<http://www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/GL2016-02.pdf>
 4. 薬のチェック TIP 編集委員会、薬のチェック TIP. 16 (67) : 108-112, 2016.
 5. Parks, MH. Clinical Perspectives on FDA Guidance for Industry: Diabetes Mellitus – Evaluating CV Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat T2DM, 2010.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM209087.pdf>
 6. 富永祐民. 長期的に見た有用性の評価、in 砂原茂一編、臨床薬理－新薬開発と薬物療法の基礎、講談社サイエンティフィク、1975.
 7. Meinert CL *et al.* Diabetes 19 (suppl 2) : 747-830, 1970.
 8. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD) , Gerstein HC *et al.* N Engl J Med. 358 (24) : 2545-59, 2008.
 9. 薬のチェック TIP 編集委員会、薬のチェック The Informed Prescriber. 16 (67) :102, 2016.
 10. NCI-NIH, Strength of Endpoints, Levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies (PDQ®) –Health Professional Version https://www.cancer.gov/publications/pdq/levels-evidence/treatment#section/_43
 11. ISDB manual chapter 8 “Reviewing a new drug: is it a therapeutic advance? In Starting or Strengthening a Drug Bulletin A Practical Manual, 2005. http://www.isdbweb.org/documents/uploads/manual_full_text.pdf
日本語訳：The Informed Prescriber. 29 (3) : 33-43, 2014. http://www.npojip.org/contents/link/tip-free/2014/2014_06.pdf
 12. 糖尿病と癌に関する委員会, 糖尿病 56:374-390, 2013.
 13. 浜六郎. 薬のチェックは命のチェック、12 (45) : 28-35, 2012.
 14. Hinke SA *et al.* Br J Pharmacol. 150 (8) : 1031-1043, 2007.
 15. メトグルコ審査報告書、医薬食品局審査管理、2009.
http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000009/40009300_22200AMX00234_

A100_1.pdf

16. メトグルコ申請資料概要、大日本住友製薬株式会社、2010. <http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000009/index.html>
17. Hamdy O. A brief history of the diabetes diet. Joslin diabetes center, 2014. <http://blog.joslin.org/2014/06/a-brief-history-of-the-diabetes-diet/>
18. Shichiri M *et al.* Diabetes Care. 23 (Suppl 2) : B21-9, 2000.
19. Currie CJ *et al.* Diabetologia. 52 (9) : 1766-77, 2009.
20. Hemkens LG *et al.* Diabetologia. 52 (9) : 1732-44, 2009.
21. Jonasson JM *et al.* Diabetologia. 52 (9) : 1745-54, 2009.
22. Colhoun HM *et al.* Diabetologia. 52 (9) : 1755-65, 2009.
23. Prescrire 誌編集チーム、Prescrire Int. 19 (108) : 162-163, 2010. 翻訳版: The Informed Prescriber. 25 (10) : 133-137, 2010.
24. 浜六郎. The Informed Prescriber. 21 (6) : 49-55, 2006.
25. Matthews DR *et al.* Diabet Med. 15 (4) : 297-303, 1998.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 352 (9131) : 854-65, 1998.
27. 浜六郎. The Informed Prescriber. 15 (4) : 35-40, 2000.
28. Spiegelman BM. Diabetes. 47 (4) : 507-14, 1998.
29. 薬のチェック TIP 編集委員会, 薬のチェック TIP 16 (63) :14-18, 2016. English version: <http://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check-TIP%2005-08-08.pdf>
30. 浜六郎. The Informed Prescriber. 15 (10) : 107-109, 2000.
31. 浜六郎. The Informed Prescriber. 25 (12) : 166-168, 2010.
32. Dormandy JA, *et al.* Lancet. 366: 1279-89, 2005.
33. 浜六郎、木元康介. The Informed Prescriber. 26 (6) : 86-91, 2011.
34. Turner RM, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 78 (2) : 258-73, 2014.
35. Lewis JD, *et al.* JAMA. 314 (3) : 265-77, 2015.
36. MedCheck TIP team, MedCheckTIP (in English) , 2 (6) : 36-42, 2016. <http://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check-TIP%2006-12-12.pdf>
37. Marso SP *et al.* N Engl J Med. 375 (4) : 311-22, 2016.
38. Margulies KB, *et al.* JAMA. 316 (5) : 500-8, 2016.

39. 薬のチェック TIP 編集委員会、薬のチェック TIP. 16 (68) : 127-128, 2016.
40. 中西剛明、浜六郎. 薬のチェック TIP. 17 (69) : 10-11, 2017.
41. 薬のチェック TIP 編集委員会、薬のチェック TIP. 15 (57) : 3-7, 2015.
42. Zinman B *et al.* N Engl J Med. 373 (22) : 2117-28, 2015.
43. 薬のチェック TIP 編集委員会、薬のチェック TIP. 16 (68) : 142-143, 2016.